

粘膜ワクチンの開発状況

粘膜ワクチンが開発されている背景

国内で筋注又は皮下注ワクチンが汎用されているが、副反応等のいくつか課題がある。それらの課題を解決すべく、新しいタイプのワクチンの1つとして、粘膜ワクチンの開発が進められている。

■ 筋注又は皮下注ワクチンにおける解決すべき主な課題

- ・ **副反応**：接種後に腫れ、痛み、不快感（特に子供や注射恐怖症の方に対して）がある。
- ・ **免疫原性**：ウイルスの初期感染部位における免疫誘導能が低い。
- ・ **操作性**：注射針による感染のリスクや、医療廃棄物の処理などの操作性や安全性の問題がある。

粘膜ワクチンに期待されている利点

- ・ **投与方法の変更**：注射が苦手な人や子供により受け入れやすい。将来、自己投与が実現する可能性がある※。
- ・ **粘膜免疫誘導**：初期感染部位にIgA抗体を誘導し、さらに血中IgG抗体も誘導できることから、感染阻止と重症化抑制の両面が期待できる。
- ・ **操作性・安全性の改善**：注射針を使わないので、感染リスクが減り、廃棄物処理も容易である。

※ 2023年10月、経鼻インフルワクチンのFluMistの自己投与または介護者による投与の承認を求める追加承認申請が、FDAに受理された。

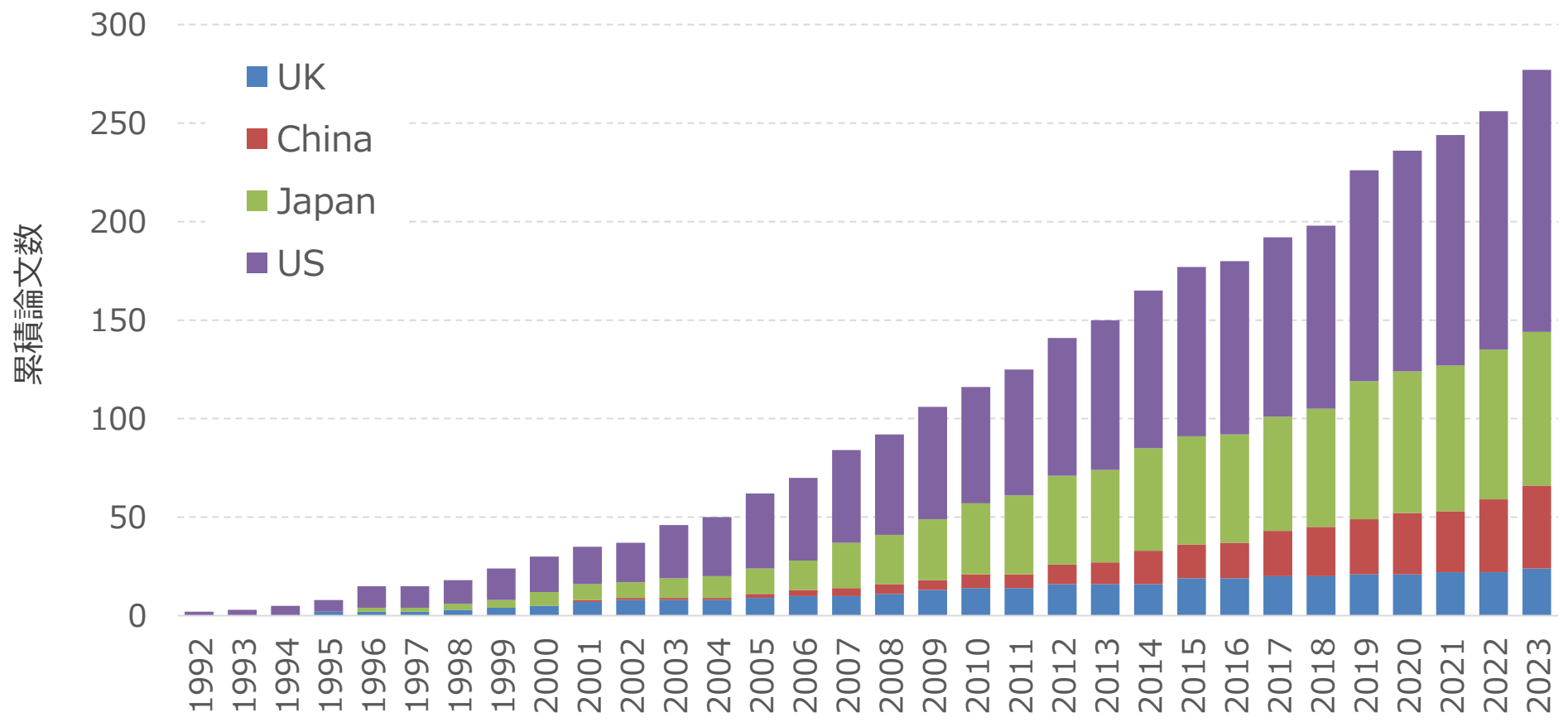
ただ、開発における課題も・・・

■ 現状、明らかになっている 粘膜ワクチン開発における解決すべき主な課題（主に経鼻ワクチン）

- ・ **安全性の確立**：鼻腔の粘膜に対する局所的な刺激や副反応（ベル麻痺など）やアレルギー反応のリスクがある。
- ・ **製造コストの低減**：投与デバイスの製造コストが高くなり、ワクチンへのアクセスの障壁となる可能性がある。
- ・ **抗原デリバリー**：接種部位からの液だれなどの可能性があるため、投与量のコントロールが比較的難しい。
- ・ **エビデンスの獲得**：感染阻止効果の検討には、規制当局と連携した臨床試験のデザインが不可欠。

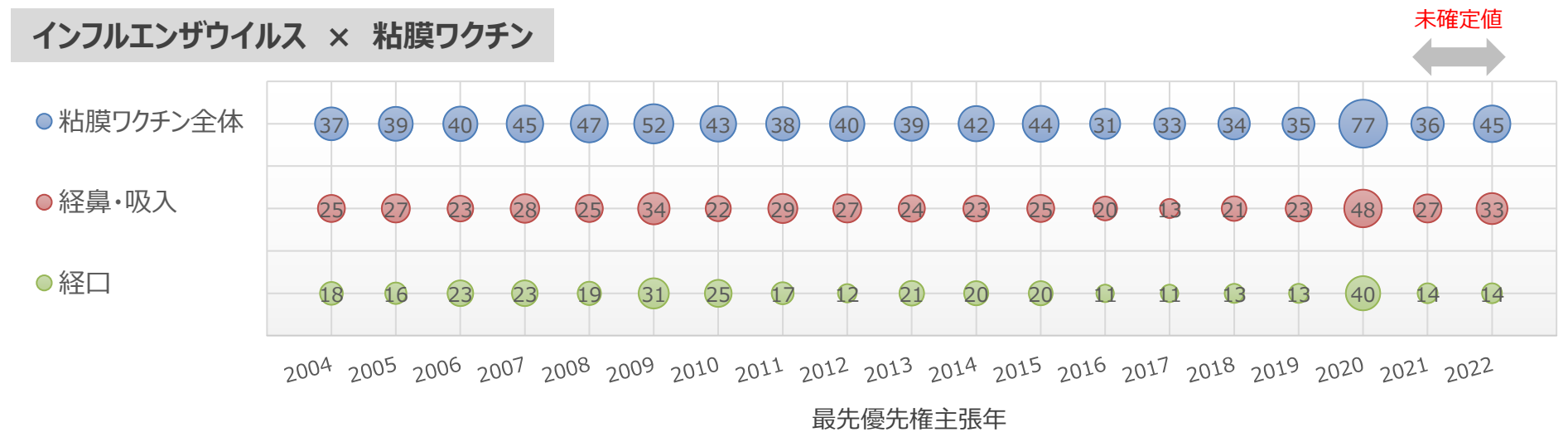
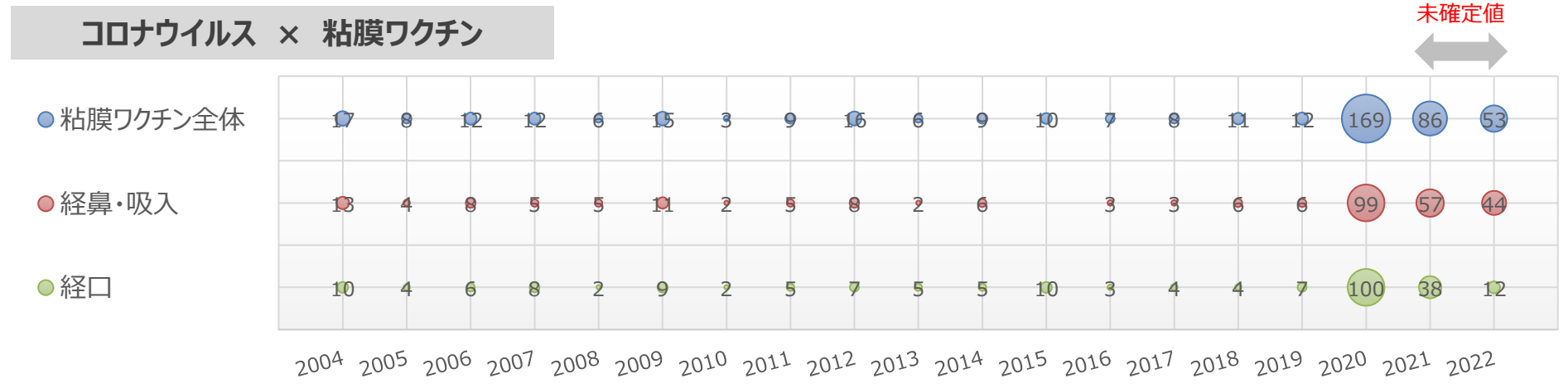
粘膜ワクチン | 論文傾向

粘膜ワクチンに関する論文（キーワード： **mucosal vaccine**）を集計した結果、1992年から2023年の期間において、著者が所属する国別上位4カ国（米国、日本、中国、英国）の累計で**約250報**の報告がある。



粘膜ワクチン | 特許出願動向（投与経路、ウイルス別ファミリー件数）

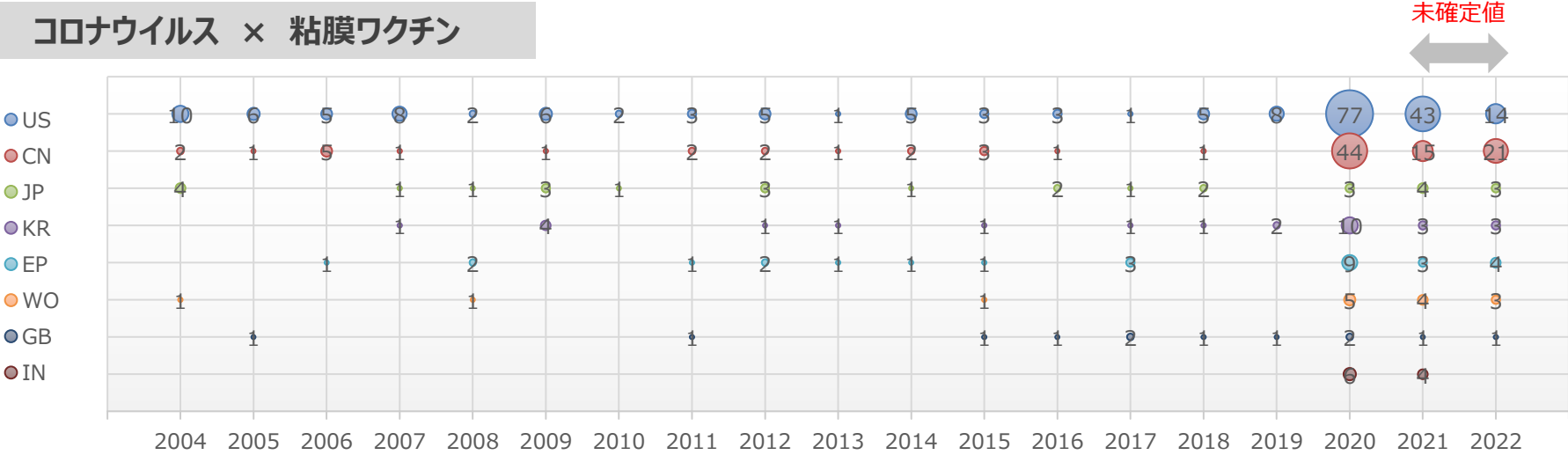
コロナウイルスに対する粘膜ワクチン関連の出願は、COVID-19発生後の2020年に著しく出願件数が増加した。インフルエンザウイルスに関しては、以前からコンスタントに特許出願されていたが、同じく2020年に出願件数が増加した。2021年以降の出願数は未確定値ではあるものの、出願公開のタイミングからみて大きな増減はないものと考えられ、いずれのウイルスについても2020年の過熱的な出願状況からは少し落ち着いた状況にあると推定した。



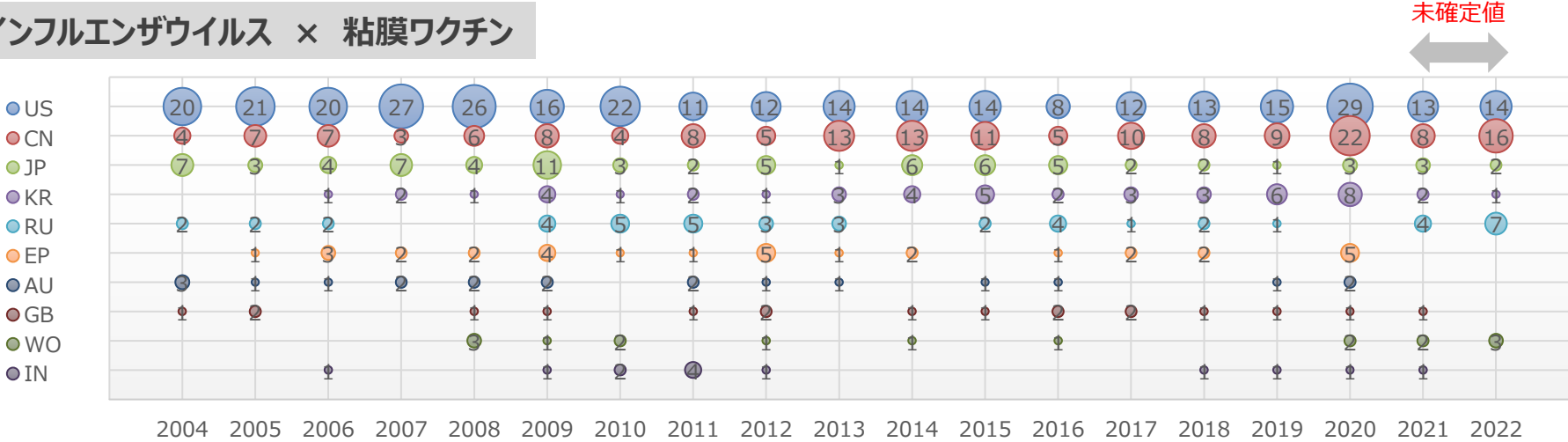
粘膜ワクチン | 特許出願動向（最先優先権主張国別ファミリー件数）

日本では、インフルエンザウイルスに対する粘膜ワクチン関連の出願がコンスタントに出願されていたが、特に2020年に米国や中国で見られるような出願件数の増加は、コロナウイルスとインフルエンザウイルスのいずれにおいても見られない。

コロナウイルス × 粘膜ワクチン



インフルエンザウイルス × 粘膜ワクチン



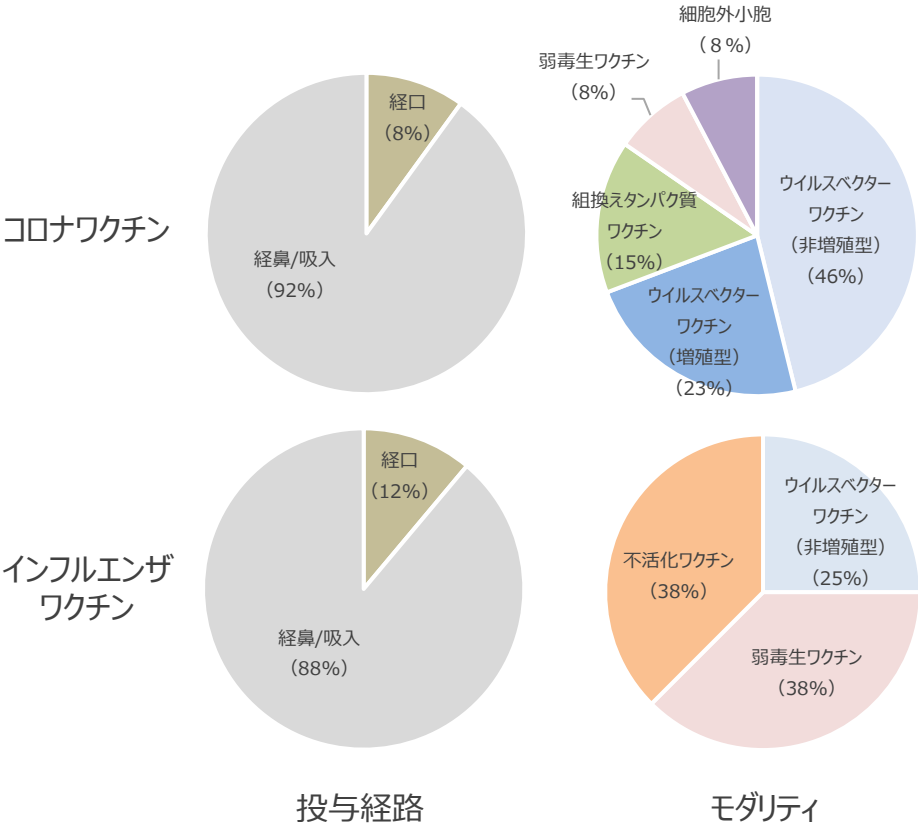
最先優先権主張年

注) ノイズ・集団間重複を含む点に注意

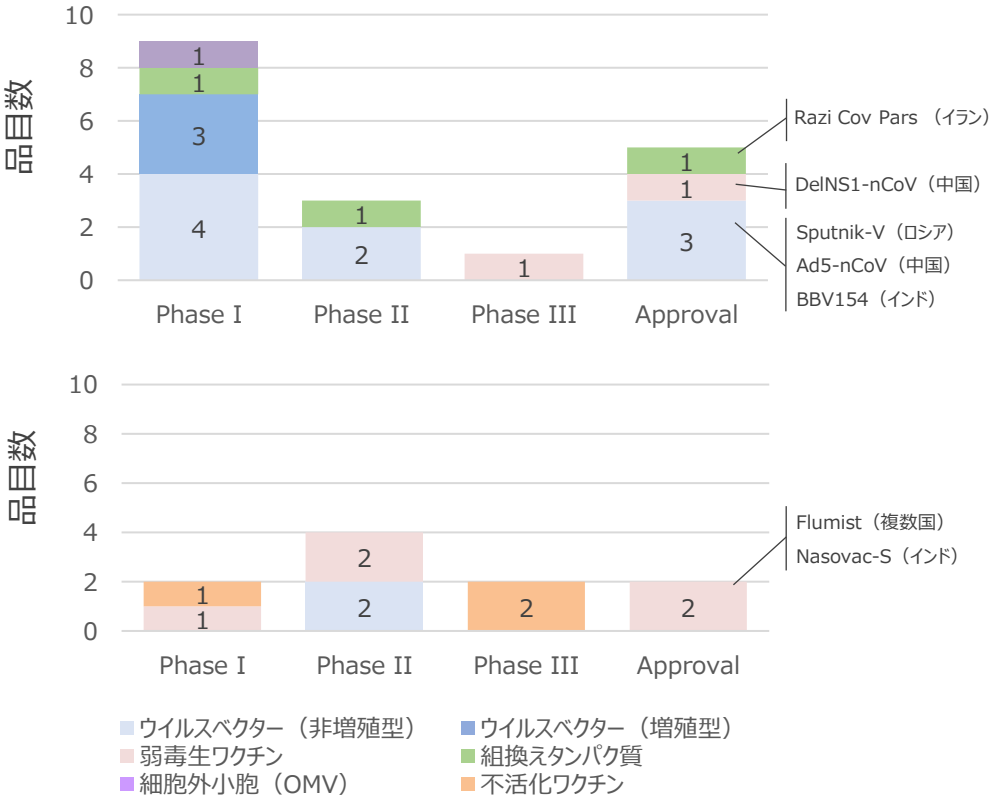
粘膜ワクチン | 主な上市品及び開発パイプラインのモダリティ

コロナワクチンでは、**3種類のワクチンモダリティ**（ウイルスベクターワクチン（非増殖型）、組換えタンパク質ワクチン、弱毒生ワクチン）が、2022年以降に承認された。また開発品は、**既承認のモダリティが全体の約8割**を占める。インフルエンザワクチンにおいては、**経鼻弱毒生ワクチン**のみが承認されている。開発品の特徴として、**不活化ワクチンが約4割**を占める。また、コロナとインフルエンザ両ワクチンの開発品の投与経路は、9割が経鼻か吸入投与であり、残りは経口投与である。

開発品の投与経路及びモダリティの割合



フェーズ別の開発/上市品目数



粘膜ワクチン | 研究開発トレンド

新たなワクチンモダリティの開発

例) Intravacc社

- **外膜小胞 (Outer Membrane Vesicles, OMV)** にスパイクタンパク質を結合させた **経鼻コロナワクチン**を開発している。
- OMVは、細菌の表面にある目的の抗原を含むだけでなく、自らが免疫細胞に認識されることで、**強力な免疫賦活作用**を有する。

Intravacc社のHPから引用

経鼻以外の投与ルートへの挑戦

例) Vaxart社

- 目的タンパク質を発現させるアデノウイルス5型をベクターに用いた“**錠剤タイプ**”の**経口ワクチン**を開発している。
- **胃での低pH環境に耐えられるようにコーティングされた錠剤**は、小腸に到達するとベクターが放出され上皮細胞に感染する。
- 現在、第II相臨床試験にて、経口投与の**インフルエンザワクチン**及び**コロナワクチン**を評価している。

Vaxart社のHPから引用

機械学習によるワクチンデザイン

例) Codagenix社

- **AIを活用したコドン脱最適化**した**経鼻弱毒化ワクチン**を開発している。
- ウイルスの遺伝情報から、**タンパク質の翻訳効率が低下するコドン**をヒトで推測する。
- またウイルスの転写や毒性に関わるタンパク質のコドンを変更し、**野生型と同じ抗原を産生しながらも、低病原性かつ毒性復帰を抑制**できるウイルスを作出可能とする。

Codagenix社のHPから引用

ワクチン開発のための世界トップレベル 研究開発拠点の形成事業	研究開発代表者 (代表機関)	概要
千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点	清野 宏 (千葉大学)	全身免疫に加えて、従来の注射型ワクチンでは誘導が難しいとされる粘膜免疫をも惹起でき、感染阻止と重症化回避ができる粘膜ワクチン（経鼻や経口等）の開発等を推進。 具体的には、ヒト粘膜免疫の理解や、記憶免疫の理解などに基づいた粘膜ワクチン研究開発を推進。

ワクチン・新規モダリティ 研究開発事業	研究開発代表者 (所属)	投与 経路	課題名
新規モダリティを用いる 感染症ワクチンの研究開発①	河岡 義裕 (東京大学)	経鼻	非増殖型「半生ウイルス」を基盤とした新型コロナワクチンの研究開発
	野阪 哲哉 (三重大学)		新規細胞質型RNAウイルスベクターを用いた新興・再興感染症ワクチン作製プラットフォームの確立と遺伝子組換えワクチンのカタログ化
	山本 美奈 (塩野義製薬)		カチオン化ナノゲルデリバリーシステムを軸としたインフルエンザ・新型コロナ経鼻ワクチンの研究開発
	清野 宏 (千葉大学)	経口	コメ型経口ワクチン MucoRice-CTB_19A の開発とヒトでの粘膜免疫誘導効果実証とそれを応用した呼吸器感染症に対する新規常温安定備蓄型経口ワクチンプラットフォームを目指す研究開発
新規モダリティを用いる 感染症ワクチンの研究開発②	大松 勉 (東京農工大学)		耐酸性微細藻類を用いた経口ワクチンの実用化に関する研究開発
ワクチンへ応用するために必要な技術的課題を 解決することを目指したもの (異分野参入促進型)	渡部 良広 (金沢大学)	舌下	中和抗体誘導型エピトープ提示ワクチン（合成エピトープワクチン）の研究開発

米国
(例：BARDA)

- 2023年4月に開始されNIAIDとBARDAが率いる**Project NextGen**では、より効果的・効率的なワクチンおよび治療法の開発加速に取り組んでおり、**鼻腔接種などの粘膜ワクチン**も含まれる。

投与経路	モダリティ	開発品名	開発機関（所属国）	支援対象 開発フェーズ
経鼻	弱毒生	CoviLiv	Codagenix（米国）	Phase 3
経鼻	ウイルスベクター （非増殖型）	NDV-HXP-S	CastleVax（米国）	Phase 2b
経鼻	ウイルスベクター （非増殖型）	OCU500	Ocugen（米国）	Preclinical
経口	ウイルスベクター （非増殖型）	Oral Pill XBB COVID-19 Vaccine	VAXART（米国）	Phase 2b

国際機関
(例：CEPI)

- 2021年3月から、広範なウイルスに予防効果のあるSARS-CoV-2ワクチンを開発するための研究課題の公募を開始し、これまでの採択課題の中に**鼻腔接種や経口接種などの粘膜ワクチン**が含まれる。

投与経路	モダリティ	開発品名	開発機関（所属国）	支援対象 開発フェーズ
経鼻	細胞外小胞（OMV）	Avacc-101	Intravacc（オランダ）	Preclinical
経口	組換えタンパク質	MigVax-101	MigVax（イスラエル）	Preclinical